Aus dem Strahleninstitut des Allg. Krankenhauses St. Georg, Hamburg
Leiter: Prof. Dr. Holthusen

Auffallender Verlauf bei einem Mammacarcinom

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität
in Hamburg

vorgelegt von

HEINRICH VATER
aus Herne i. Westf.

Hamburg 1938

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Holthusen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Berg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

Wenn man Gelegenheit gehabt hat, eine große Anzahl von Carcinomerkrankungen in ihrem Ablauf zu beobachten, so kann man bei aller Verschiedenheit des Krankheitsgeschehens im einzelnen doch bis zu einem gewissen Grade einen für eine bestimmte Carcinomform typischen Verlauf feststellen. Immer handelt es sich um den Kampf des Organismus gegen die bösartige Zellwucherung, die unvermeidlich einen tödlichen Ausgang nimmt, wenn es nicht gelingt, den ganzen Komplex der Geschwulstzellen entweder durch operativen Eingriff oder durch Strahlenbehandlung aus dem Körper zu eliminieren.

Die Variationsbreite in dem zeitlichen Ablauf dieses Kampfes ist bedingt durch die Unterschiede in der „Malignität" der Geschwulstzellen und der Widerstandskraft, die der Organismus der Erkrankung entgegenzusetzen hat, und ist damit bis zu einem gewissen Grade ein Gradmesser für beide.

So sind von vornherein erhebliche Unterschiede in dem Verlauf der Krebserkrankung bei verschiedenen Individuen zu erwarten, und sie sind verständlich. Es gibt aber auch einzelne seltene Fälle, in denen die Krankheitsgeschichte so sehr aus dem üblichen Rahmen herausfällt, daß man auf die Mitwirkung besonderer Momente schließen muß, die den Ablauf der Krankheit in ungewöhnlicher und unerwarteter Weise beeinflußt haben.

Die Brustkrebse gehören zu den Lokalisationen, bei denen besonders große Unterschiede in dem zeitlichen Ablauf der Krankheit und in der Art des Verlaufs bekannt sind. Sie drücken sich nicht zuletzt in der großen Verschiedenheit der histologischen Struktur aus. Außerdem hat das Alter einen bestimmenden Einfluß. Die starke Gefährdung jugendlicher Carcinomträger steht in einem schroffen Gegensatz zu dem sich oft über viele Jahre erstreckenden, schleichenden Verlauf des Leidens bei bejahrten Frauen. Aber in diesen Fällen handelt es sich meist doch um ein besonders langsames Wachstum des Primärtumors. Ist einmal die Sperre der regionären Lymphdrüsen überwunden oder auf dem Blutwege eine Allgemeinmetastasierung erfolgt, so ist damit in der Regel das Zeichen zu einem verhältnismäßig raschen ungünstigen Ausgang gegeben.

In dem Fall, über den im folgenden berichtet werden soll, handelt es sich ebenfalls um einen Brustkrebs, der wegen der Ungewöhnlichkeit seines Verlaufs besonderes Interesse bietet:

Bei der Patientin, die früher angeblich nie ernstlich krank gewesen war, bildete sich im Alter von 44 Jahren ein Carcinom der linken Mamma. Die erste Erscheinung war ein sehr langsam wachsender

Knoten, der im Laufe von ca. 7 Monaten auf Walnußgröße angewachsen war. In diesem Zustand kam die Patientin in ärztliche Behandlung und wurde zur Operation in das Allgemeine Krankenhaus St. Georg in Hamburg eingewiesen.

Bei der Aufnahme am 18. 1. 1928 fand sich ein ca. walnußgroßer Knoten neben der linken Mamille mit Einziehung der darübergelegenen Haut. In der linken Achsel war ein pflaumengroßes Drüsenpaket tastbar. Am 19. 1. 1928 wurde in üblicher Weise mit Ausräumung der Axilla operiert. Histologisch fand sich ein teils scirrhös teils medullär gebauter Zylinderzellkrebs. Die Achseldrüsenmetastase war vorwiegend medullär gebaut, z. T. etwas gallertig. Eine postoperative Röntgenbestrahlung wurde nicht vorgenommen. Der Heilungsverlauf war völlig komplikationslos. Am 18. 2. 1928 wurde die Patientin aus der stationären Behandlung entlassen. Das Körpergewicht bei der Entlassung betrug 61,0 kg.

Am 11. 6. 1929 kam die Patientin erneut zur Aufnahme. Es hatte sich „in der letzten Zeit" ein ca. walnußgroßer Knoten im mittleren Drittel der Operationsnarbe gebildet. Der Knoten war auf der Unterlage frei verschieblich, die Haut war gegen den Knoten ebenfalls verschieblich. Sonst war ein krankhafter Befund nicht zu erheben, insbesondere bestand keinerlei Anhalt für Drüsenmetastasen. Es erscheint wichtig, wegen des weiteren Verlaufs besonders darauf hinzuweisen. Die Patientin fühlte sich völlig gesund und leistungsfähig. Das Körpergewicht betrug 61,5 kg, war also praktisch unverändert. Am 12. 6. 1929 wurde der Knoten im Gesunden umschnitten und exstirpiert. Histologisch handelte es sich um ein Zylinderzellcarcinom. Der Heilungsverlauf war komplikationslos. Es wurde jetzt eine postoperative Röntgenbestrahlung von je 2mal 30% der HED auf je 3 Felder innerhalb von 3 Monaten verabfolgt.

Die Patientin verzog im Anschluß an diesen Krankenhausaufenthalt von Hamburg. Anfang 1932 traten Schmerzen in der rechten Wade auf. 1½ Jahre später ging die Patientin außerhalb in ärztliche Behandlung und wurde in ein Krankenhaus eingewiesen. Es wurde eine Röntgenaufnahme des rechten Unterschenkels angefertigt, die eine ausgedehnte Knochenzerstörung im Bereich der rechten Fibula ergab. Es wurde an eine Ostitis fibrosa gedacht, und die Patientin wurde unter dieser Diagnose operiert. Nach einer uns vorliegenden Mitteilung wurde eine Entfernung der Fibula bis auf die beiden Köpfe vorgenommen, die excochleiert wurden. Histologisch fand sich ein Carcinoma solidum. Es wurde darum an die Operation eine Röntgenbestrahlung angeschlossen. Die nach der Operation noch bestehenden starken Schmerzen schwanden nach den ersten Bestrahlungen. Die danach bei der Entlassung aus dem Krankenhaus angefertigten Röntgenaufnahmen zeigten einen Defekt der Fibula am Übergang vom mittleren zum unteren Drittel und eine Fraktur unterhalb des Fibulaköpfchens. Die Knochenstruktur der noch bestehenden Fibula zeigte eigenartige Defekte. Auch die Tibia zeigte in den unteren zwei Dritteln, besonders im unteren Drittel einige fleckige, verhältnismäßig

scharf begrenzte Stellen mit geringerem Kalkgehalt und Zerstörung der normalen Knochenstruktur, so daß jetzt auch die Tibia sicher schon von Carcinommetastasen ergriffen war. 6 Wochen nach der Operation brach die Wunde wieder auf. Die Patientin war dann ein halbes Jahr wegen ihres Beines in ambulanter Behandlung. Die Wunde schloß sich vorübergehend, brach aber von selbst wieder auf.

Im März 1934 trat die Patientin wieder in unsere Behandlung, nachdem das Bein seit einem halben Jahr dauernd offen war. Der Aufnahmebefund ergab einen gegen früher kaum veränderten Allgemeinzustand. Das Körpergewicht war unverändert. Rechts neben dem Sternum in Höhe der 2. Rippe fand sich ein ca. hühnereigroßes flaches Ulcus mit wulstigem Rand. Sonst war die alte Narbe reizlos. Achseldrüsen waren nicht zu fühlen. Außerdem fand sich am oberen Ansatz der linken großen Schamlippe ein ca. pfenniggroßes, auf der Unterfläche leicht verschiebliches, in der Haut gelegenes Ulcus mit derbem, wallartigem Rand und weicher, schmierig belegter Oberfläche. Regionäre Leistendrüsen waren nicht zu fühlen. Das Geschwür war angeblich aus einem seit ca. einem Jahr bemerkten etwa kirschkerngroßen Knoten durch Zerfall entstanden. An der Außenseite des rechten Unterschenkels etwas unterhalb der Mitte fand sich ein längliches (1 × 3 cm großes) Ulcus mit reichlichem Caro luxur., zwischen dem aus der Tiefe etwas eitriges Sekret hervorquoll.

Am 22. 3. 1934 wurde mit dem elektrischen Messer das Ulcus an der Brustwand im Gesunden abgetragen. Danach wurde das Ulcus am Unterschenkel umschnitten und abgetragen. Die histologische Untersuchung ergab für das Brustwandulcus ein charakteristisches Carcinoma solidum simplex. Am Unterschenkel fand sich unspezifische Entzündung, kein Carcinom. Als Ursache der Entzündung konnte bei der Nachbehandlung ein kleiner, bei der ersten Operation zurückgebliebener Tupfer gefunden werden.

Die am 30. 4. 1934 vorgenommene Entfernung des Ulcus an der Schamlippe ergab ebenfalls Carcinoma solidum simplex.

Am 6. und 10. 4. 1934 wurde eine Röntgenuntersuchung beider Unter- und Oberschenkel, des Beckens sowie der Brust- und Lendenwirbelsäule vorgenommen. Dabei fand sich am rechten Unterschenkel ein ganz merkwürdiger Befund. Von der Fibula war bis auf ganz geringe Konturen an der oberen Begrenzung des Köpfchens und an der unteren Begrenzung des Malleolus lateralis nur im mutmaßlichen Verlauf einzelne, kaum von den Weichteilen abzugrenzende Schattenverdichtungen zu erkennen. Eine eigentliche Knochenstruktur war nirgends zu sehen. An der Tibia fand sich eine allgemeine Herabsetzung der Kalkdichte, im unteren Drittel auch deutliche Knochenzerstörung. Die einzelnen Auflösungsherde unterschieden sich aber deutlich von dem Befund des 18. 5. 1933. Die einzelnen Herde waren verwaschener und nicht mehr so scharf begrenzt. Die Knochenkonturen waren aber bis auf die tibiale innere Begrenzung des Sprunggelenkes erhalten. Ebensolche unscharf begrenzte Auflösungsprozesse fanden sich im Condylus und Epicondylus lateralis des rechten Femur. Die

Aufnahmen des Beckens, der Lenden- und Brustwirbelsäule sowie des linken Ober- und Unterschenkels ergaben für metastatische Prozesse keinen Anhalt.

Vom 17. bis 26. 4. 1934 wurde eine Röntgenbestrahlung des rechten Unterschenkels vorgenommen, und zwar wurden oben und unten je 2 Felder mit 4×300 r verabfolgt, was einer Herddosis von 1440 (oben) bzw. 1920 r (unten) entspricht. Wie bei der ersten Bestrahlung schwanden auch jetzt sofort die Schmerzen.

Die Kontrollaufnahme des rechten Unterschenkels am 9. 5. 1934 zeigte im distalen Teil der Tibia die Defekte kleiner und schärfer abgegrenzt, die Kalkdichte der Tibia hatte im ganzen etwas zugenommen. Gleichzeitig sah man, daß eine Regeneration der Fibula in fast gesamter Ausdehnung des Knochens, distalwärts spitz zulaufend, stattgefunden hatte. Dabei war eine typische Knochenstruktur allerdings nur im Fibulaköpfchen zu erkennen. Der übrige Fibulaschatten war mehr homogen. Im Bereich des Sprunggelenks fand sich eine fleckige Kalkverarmung der Knochen, die wohl als Atrophie zu deuten war.

Die Patientin fühlte sich gegenüber dem April wesentlich besser. 14 Tage nach der letzten Röntgenbestrahlung hatte sie wieder angefangen, an einem Stock zu gehen. Sie war jetzt den ganzen Tag auf den Beinen und verrichtete ihre Hausarbeiten allein ohne Schwierigkeiten.

Am 17. 9. 1934 trat die Patientin dann erneut in unsere Behandlung. Die jetzt vorgenommene Röntgenkontrolle ergab gegenüber dem Befund vom 9. 5. 1934 eine Zunahme der Fibulaneubildung, die auch etwas weiter nach unten fortgeschritten war. Der Fibulaschatten war deutlich dichter geworden, eine Knochenstruktur war aber auch jetzt nicht zu erkennen, außer im Köpfchen. Auch die Tibia war weiterhin schattendichter geworden, die Auflösungsbezirke deutlich kleiner. Der Malleolus internus z. B. sah wieder völlig normal aus. Im Bereich des Fußes sah man eine Zunahme der fleckigen Entkalkung bei völlig erhaltenen Konturen der Fußwurzelknochen. Es handelte sich also doch nur um Atrophie.

Der Allgemeinzustand der Patientin war auffallend gut, sie konnte ohne größere Beschwerden an einem Stock gehen und klagte nur über Schmerzen im linken Knie und linken Fuß. Das Körpergewicht betrug 68,5 kg (!). Die Patientin hatte also seit 1928 7,5 kg zugenommen. Wegen der Schmerzen wurde eine Röntgenbestrahlung der Knieregion wie des linken Fußes vorgenommen, und zwar wurden auf je ein Feld 3×500 r Obfl.W.D. verabfolgt. Die Beschwerden besserten sich danach wieder in auffallender Weise. Nach der Entlassung blieb die Patientin, wie bei allen Carcinom-Patienten üblich, in ambulanter Kontrolle.

Eine Krankenblattnotiz vom Oktober 1934 besagt, daß der Allgemeinzustand unverändert war, die Patientin konnte an einem Stock gehen.

Im Dezember 1934 wurde die Patientin erneut ins Krankenhaus aufgenommen, weil eine Hautmetastase in der linken Ellenbeuge aufgetreten war. Der Allgemeinzustand war unverändert, das Körper-

gewicht betrug 66,2 kg. Damit war der Höhepunkt der Gewichtskurve überschritten. Die Metastase in der Ellenbeuge wurde operativ entfernt, die Röntgenkontrollaufnahmen ergaben jetzt eine deutliche Zunahme der osteoklastischen Prozesse, besonders in der Vorderkante der Tibia. An der Fibula fand sich keine wesentliche Änderung. Im Bereich der beschriebenen Hautmetastase fand sich kein krankhafter Knochenbefund.

Im August 1935 wurde die Patientin wegen einer frisch aufgetretenen Hautmetastase über dem rechten Scheitelbein behandelt. Es wurde eine Spickung mit Radium-Emanation vorgenommen. Darauf heilte der Prozeß glatt ab. Histologisch handelte es sich um ein Carcinoma solidum. Die Patientin ging jetzt an zwei Stöcken und konnte mit dem rechten Fuß wegen starker Schmerzen kaum mehr auftreten.

Im März 1936 trat über dem Malleolus internus rechts ein Hautulcus auf. Die histologische Untersuchung ergab ein Carcinoma solidum. Auf eine Behandlung mit einer Radium-Emanations-Moulage heilte das Ulcus glatt ab.

Im November 1936 fiel die Patientin in ihrer Wohnung. Der Hausarzt, der von der Knochenmetastasierung wußte, stellte eine pathologische Unterschenkelfraktur fest; er hielt den Zustand der Patientin für desolat und verschwieg darum die Fraktur. Die Patientin war jetzt wesentlich hinfälliger. Das Körpergewicht betrug 58,1 kg, der Haemoglobinspiegel 75%, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 90 mm in 1 Std. Die Röntgenkontrolle ergab jetzt eine starke Zunahme der osteoklastischen Prozesse im Bereich der Tibia mit einer pathologischen Unterschenkelfraktur. Die Fibula zeigte jetzt auch rundliche, aber scharfbegrenzte Aufhellungsherde. Der Röntgendiagnostiker dachte wegen des langdauernden Verlaufs an eine Lipoidgranulomatose. Der Cholesterinblutspiegel betrug 111 mg%. Der frakturierte Unterschenkel wurde in Gips gelegt. Es bildete sich jetzt eine Hautmetastase an der Stirn, die mit Radium-Emanations-Nadeln gespickt wurde und daraufhin glatt abheilte. Histologisch fand sich wieder ein Carcinoma solidum.

Im Januar 1937 kam die Patientin im Geh-Gips an zwei Stöcken zur Röntgenkontrolle. Die Aufnahmen ergaben eine Callusbildung (!) an der Tibia.

Im Februar 1937 traten „rheumatische" Beschwerden im Kreuz und in der rechten Beckenseite auf.

Im April 1937 hatte die Fraktur federnde Festigkeit erreicht. Die Röntgenbilder zeigten eine Zunahme der metastatischen Prozesse, die vorwiegend osteoklastischer Natur waren, im Becken und in der Lendenwirbelsäule. Die Patientin ging im Geh-Gips an zwei Stöcken. Das Körpergewicht betrug 52,0 kg, war also weiterhin stark abgefallen, das Haemoglobin betrug 60%, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 45 mm in der 1. Stunde. Im Oktober 1937 kam die Patientin zu Fuß ins Krankenhaus zum Gipswechsel. Sie war jetzt sehr hinfällig. Am rechten Unterschenkel und am linken Oberarm waren Hautmetastasen aufgetreten. Das Haemoglobin betrug 75%, die Temperatur war erhöht. Bei der Thoraxperkussion fand sich eine Schallverkürzung links hinten

unten, die als Pleuritis exsudativa bei Carcinom (Pleuritis carcinomatosa) gedeutet wurde. Die Patientin verfiel nun sehr rasch und kam eine Woche nach der Krankenhausaufnahme ad exitum.

Die Sektion ergab eine völlige Zerstörung des Knochengewebes der rechten Fibula, die in einen bindegewebigen Strang verwandelt war, in dem nur einzelne Stellen knöcherne Konsistenz aufwiesen. Es fanden sich Knochenmetastasen im Hinterhaupt, in der rechten Beckenschaufel sowie im oberen Drittel des rechten Femurs, besonders im Kopf, Pleuritis carcinomatosa rechts, Metastasen in den rechtsseitigen Hilus- und Bifurkationslymphknoten, pneumonische Infiltration der basalen Abschnitte des linken Unterlappens im Stadium der grauen Hepatisation. Hier fand sich auch ein kleiner perforierter Lungenabszeß, der zu einem linksseitigen Pleuraempyem geführt hatte. In der Pleura visceralis rechts fanden sich ebenfalls Metastasen. Die Leber und die Milz waren frei von Metastasen. Histologisch ergaben die Knochenmetastasen im Femurkopf, der Beckenschaufel sowie der rechten Fibula lebhaften Knochenumbau mit Osteoidgewebe, stellenweise mit Mosaikstruktur, neugebildete sowie nekrotische Knochenbälkchen, Carcinoma solidum. In der Fibula fand sich ein Carcinoma solidum scirrhosum, stellenweise auch adenomatosum, sehr starke Bindegewebsentwicklung, auch neugebildete sowie nekrotische Knochenbälkchen. In den Hautmetastasen fand sich ein Carcinoma scirrhosum. Die Hiluslymphknoten ergaben ein Carcinoma solidum simplex.

Zusammenfassung der Krankengeschichte.

Die 44jährige Frau erkrankte an einem langsam wachsenden linksseitigen Mammacarninom, das verhältnismäßig frühzeitig Achseldrüsenmetastasen setzte. Ein halbes Jahr nachdem die Patientin die ersten Erscheinungen bemerkt hatte, wurde die linke Mamma amputiert. Ein halbes Jahr nach der Operation trat ein Lokalrezidiv auf, das operativ entfernt wurde. 3 Jahre später trat eine, zunächst anscheinend isolierte, metastatische Erkrankung der rechten Fibula auf. Die damit verbundenen starken Schmerzen konnten durch verhältnismäßig kleine Röntgenstrahlendosen hintangehalten werden. Nach der zweiten Bestrahlungsserie bildete sich der Fibulaschatten, der im Röntgenbilde kaum mehr zu erkennen war, wieder und zwar auf eine Herddosis, von der man sich nicht vorstellen kann, daß sie zu einer Vernichtung der Carcinomzellen führen konnte. Es trat also eine Neubildung der Fibula bei bestehendem Carcinom ein, die später vom Carcinom wieder abgebaut wurde. Im weiteren Krankheitsverlauf bildeten sich, in anscheinend wahlloser Reihenfolge, Metastasen an den entferntesten Körperstellen, vorwiegend in den Knochen und an der äußeren Bedeckung. Eine Kachexie fand sich erst kurz ante exitum. Die Patientin hatte bei Bestehen eines metastasierenden Carcinoms zunächst ein Gewichtszunahme von 7,5 kg. 3 Jahre nach der röntgenologischen Feststellung einer Metastasierung in die rechten Unterschenkelknochen trat eine pathologische Fraktur auf, bei der es trotz Fortschreitens der osteoclastischen Prozesse zur Callusbildung bis zur

Erreichung einer federnden Festigkeit kam. Die Patientin starb an einem perforierten Lungenabsceß.

Der Krankheitsverlauf erscheint in verschiedener Hinsicht außergewöhnlich und darum erwähnenswert:

1. wegen der langen Dauer der Erkrankung nach Ausbruch der Allgemeinmetastasierung,
2. wegen der Art der Metastasierung,
3. wegen der geringen Störung des Allgemeinbefindens bei Bestehen von ausgebreiteten Tumormetastasen,
4. wegen des Verhaltens der Knochenmetastasen nach der Röntgenbestrahlung (insbesondere der Fibulametastasen).

1. Was die Dauer der Erkrankung betrifft, so ist dazu zunächst einmal zu sagen, daß das Mamma-Carcinom in vieler Hinsicht eine Sonderstellung einnimmt. Der langsame Verlauf bei manifestem Tumor ist bekannt. Es gibt auch heute noch Patientinnen, die erst 3 bis 5 Jahre nach dem Auftreten der ersten Erscheinungen einen Arzt aufsuchen. Außerdem muß man beim Mamma-Carcinom zwischen der Aussaat der Metastasen und ihrem Manifestwerden eine längere Latenzzeit annehmen als bei anderen Carcinomen. *Touraine, Renault* und *Green* beschrieben einen Fall, bei dem 17 Jahre nach einer Mammaamputation Lymphknoten- und Hautmetastasen in der Leistenbeuge und an anderen Stellen von drüsigem Charakter auftraten. Diese Sonderstellung des Mamma-Carcinoms erkennt man vor allem auch in den Wiedererkrankungen. Wenn bei anderen Carcinomen der Begriff einer Fünfjahresheilung, vielleicht sogar einer Dreijahresheilung gerechtfertigt erscheint, so kann man das Mamma-Carcinom nicht in ein derartiges Schema einfügen. *Simon* berichtet über 66 Wiedererkrankungen bei operierten Mamma-Carcinom-Patientinnen, von denen 12 erst nach 5 Jahren erkrankten, das sind also 18%. Vgl. folgende Tabelle: Wiedererkrankungen von 66 Mamma-Carcinom-Patientinnen:

Es erkrankten wieder von 66 Patientinnen (nach Simon)

im 1.—5. Jahr	6.	7.	8.	9.	10. Jahr
54	6	1	1	2	2
82%	12 = 18%				

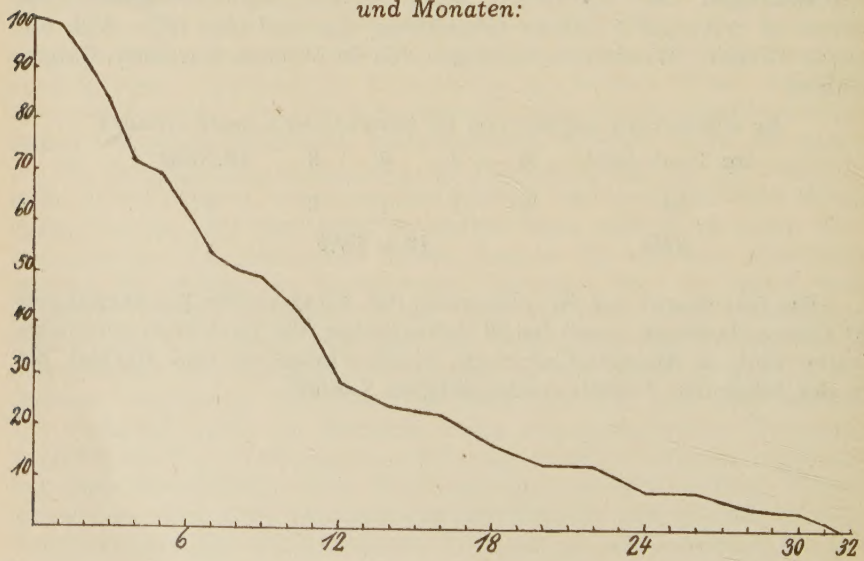
Die Durchsicht des Krankengutes des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg-Hamburg ergab bei 60 Patientinnen, die nach einer symptomfreien Zeit an Mamma-Carcinom wiedererkrankten und starben, die in der folgenden Tabelle niedergelegten Zahlen:

Es erkrankten wieder von 60 Patientinnen, die am Mamma-Carcinom starben nach der Operation

im 1. Jahr				im 2. Jahr		im 3. Jahr	im 4. Jahr	im 5. Jahr	im 6. Jahr	
nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 9 Monaten	nach 12 Monaten	nach 18 Monaten	nach 24 Monaten					
12	12	8	6	7	6	4	1	1	3	
	24		14							
		38		13		4	1	1	3	60
		63%		22%		7%	1,5%	1,5%	5%	100

Ist es erst zum Manifestwerden einer Metastasierung gekommen, so ist damit der weitere Verlauf meist sehr beschleunigt. Bei 65 Patientinnen des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg dauerte der Zeitraum vom Manifestwerden einer Metastasierung bis zum Exitus im Durchschnitt 10 Monate bei einer minimalen Dauer von einem halben Monat (nach einer Entbindung) und einer maximalen von 32 Monaten. Die folgende Kurve zeigt, daß 50% der am Carcinom Verstorbenen in den ersten 8 Monaten nach der sicher festgestellten Metastasierung starben. Nach weiteren 8 Monaten waren von den verbleibenden 50% wieder die Hälfte, also 25% der Gesamtzahl, verstorben. Nach 24 Monaten lebten nur noch 7,5%, die in den nächsten 8 Monaten sämtlich starben.

Lebensdauer von 65 Patientinnen, die an Mamma-Carcinom starben, von den ersten Erscheinungen einer Metastasierung an, in %-Zahlen und Monaten:



Bei aller Mannigfaltigkeit, die wir also beim Mamma-Carcinom kennen, fällt doch eine Lebensdauer von 48 Monaten nach Manifestwerden einer Metastasierung, wie wir sie bei unserer Patientin gesehen haben, aus dem Rahmen. Es erscheint wohl selbstverständlich, daß von einer Beeinflussung des endgültigen Ablaufs nach Eintreten einer diffusen Metastasierung durch irgendwelche therapeutischen Maßnahmen — jedenfalls direkt — keine Rede sein kann. Trotzdem muß in unserem Fall darauf hingewiesen werden, daß die angebahnte chirurgische und vor allem die Strahlenbehandlung doch einen gewissen Erfolg gehabt hat. Ganz abgesehen davon, daß es immer gelang, die an der äußeren Bedeckung aufgetretenen Metastasen sowohl durch chirurgische Maßnahmen als auch durch Strahlenbehandlung zu entfernen und meist ohne lokale Rezidive, was psychisch für die Patientin äußerst wertvoll war, erscheint es vor allem auch wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Schmerzen, die durch die Knochenmetastasen verursacht wurden, stets schon nach den ersten Röntgenbestrahlungen schwanden. Es wurde dadurch der Patientin eine Bettlägerigkeit erspart, die bei einer Metastasierung in die Unterschenkelknochen anders nicht zu vermeiden gewesen wäre. Daß bettlägerige Patienten im allgemeinen anfälliger sind, ist bekannt. Ob durch die noch zu beschreibenden Veränderungen der Knochen auf die Bestrahlung hin eine Steigerung der Tragfähigkeit erreicht wurde, wird noch zu überlegen sein. Die eingeleitete Therapie hatte demnach zumindest eine palliative Wirkung und hat vielleicht mitgeholfen, das Leben und vor allem auch die Arbeitsfähigkeit unserer Patientin zu verlängern.

2. Bei der Ausbreitung des Carcinoms fiel vor allem die eigenartige räumliche Verteilung der Metastasen auf. Außer zu Beginn der Erkrankung, bei dem Lymphdrüsenmetastasen in der Axilla auftraten, konnte eine weitere Beteiligung der sog. regionären Drüsen nicht festgestellt werden. Auch bei der Sektion wurden in den in Frage kommenden Gebieten: Axilla, Supraclaviculargrube und Mediastinum keine Metastasen gefunden, wenigstens nicht auf der Seite des Primärtumors. Da bei der ersten Operation im Jahre 1928 die Achsellymphknoten ausgeräumt wurden, die ersten Erscheinungen von Fernmetastasen aber erst 1932, also 4 Jahre später, auftraten, nachdem inzwischen zweimal ein Lokalrezidiv aufgetreten war, kann man wohl annehmen, daß die Metastasierung direkt auf dem Blutwege erfolgte. „Nach verbreiteter Ansicht wird angenommen, daß im allgemeinen Brustwand, Pleuren, Mediastinum, mediastinale Lymphknoten und Lungen auf dem Lymphwege ergriffen werden können. Für die übrigen fernerliegenden Organe wird dagegen meist eine haematogene Ausbreitung angenommen" (*O. Schultz-Brauns,* i. Henke-Lubarsch). „Die Annahme des vorwiegend haematogenen Transports der Carcinomzellen drängt sich beim Mamma-Carcinom um so mehr auf, weil ein Eindringen des Carcinoms in das Blutgefäßsystem beim Mamma-Carcinom ungewöhnlich oft vorkommt" (*Goldmann*). Die Auffassung, daß die haematogene Ausbreitung nur ganz selten vorkommt und daß auch fernerliegende Organe auf dem Lymphwege erfaßt werden, ist vor allem von *Handley*

vertreten worden. Gegen die haematogene Ausbreitung führt *Handley* vor allem an, daß die Beteiligung von Leber und Milz eine ganz andere sei als bei unbestritten embolischen Vorgängen (pyämischen Abscessen). Weiter erscheint H. die häufige Beteiligung von Femur und Humerus, die seltene von Tibia und Radius sowie das Überwiegen der gleichen Seite bei Spontanfrakturen bei der Annahme der haematogenen Entstehung nicht erklärlich. H. setzt an die Stelle der haematogenen Beteiligung entfernter Organe die Vorstellung einer lymphatischen Durchdringung (Permeation). Bei seinen Fällen erfolgte die Ausbreitung in den tiefen Schichten der Haut zunächst kontinuierlich in den Lymphbahnen. Im Anschluß daran entwickelten sich nur an einigen Stellen größere Krebsknoten. In der Mehrzahl gingen die Krebszellen wieder zugrunde. Auf diese Weise können nach H. große Strecken des Körpergewebes vom Carcinom anscheinend diskontinuierlich durchwachsen und in ihnen einzelne scheinbar ohne direkten Zusammenhang mit dem Primärtumor entstandene Metastasen gebildet werden. Im besonderen sollen auf diese Weise nach Erreichung der Bauchhaut die Lymphbahnen der Bauchhöhle eröffnet und dadurch die Beteiligung der Leber hervorgerufen werden.

In unserem Falle spricht nichts für einen derartigen Ausbreitungsmechanismus. Im Gegenteil ist sogar das Überwiegen der kontralateralen Metastasierung auffallend. Der Primärtumor saß in der linken Mamma, die Metastasen saßen auffälligerweise fast nur in der rechten Körperhälfte.

1. Metastasierung in die rechten Unterschenkelknochen, weniger in den rechten Femur . . . Mitte 1932,
2. Metastase in die linke große Schamlippe . . . Anfang 1934,
3. Hautmetastase im rechten Fuß . . . . . Ende 1934,
4. Hautmetastase am linken Ellenbogen . . . . Ende 1934,
5. Hautmetastase am rechten Scheitelbein . . . Mitte 1935,
6. Hautmetastase am rechten inneren Knöchel . . Frühjahr 1936,
7. Hautmetastase über dem Stirnbein . . . . . Ende 1936,
8. Hautmetastasen am rechten Unterschenkel und linkem Oberarm . . . . . Ende 1937.

Außerdem zeigten die Röntgenbilder ein starkes Überwiegen der rechtsseitigen Knochenmetastasen im Becken, Femur und Unterschenkelknochen. Im Sektionsprotokoll wurde schon erwähnt, daß auch die Pleuritis carcinomatosa auf der rechten Seite saß, auch die rechten Hilus- und Bifurkationsdrüsen waren befallen, während die linke Seite völlig frei war. Eine Erklärung für diese eigenartige kontralaterale Metastasierung kann nicht gegeben werden.

Auch *B. J. Lee* fand unter 14 Fällen 11mal kontralaterale Knochenmetastasen.

Nach einer Arbeit von *H. E. Walter*, Zürich, der Untersuchungen an einem großen Sektionsmaterial über Carcinommetastasierung anstellte, ist der Mechanismus der Metastasierung die Verschleppung der Tumorzellen auf dem Blutwege, wobei ein wesentlicher Unter-

schied zwischen Carcinom und Sarkom nicht zu erkennen ist, außer daß bei Carcinom (zusätzlich) die regionären Lymphknoten mehr erkranken. Zu dieser rein mechanistisch gedachten Vorstellung kommen dann sicherlich noch andere Faktoren. Nach *Borst* erfolgt das Anwachsen einer Metastase nur, wenn der Organstoffwechsel dem eingeschleppten Carcinom zusagt. Ist dies nicht der Fall, so gehen die eingeschleppten Zellen zugrunde. Welche Faktoren hier eine Rolle spielen, kann heute noch nicht gesagt werden. In erster Linie dürften wohl Blutversorgung und Sauerstoffgehalt der Gewebe, vielleicht auch Stoffwechselprodukte eine Rolle spielen (*O. Schultz-Brauns*), nach *Borst* auch chemische Anlockung oder eine gewisse Anfälligkeit oder Resistenz bestimmter Organe gegen bestimmte Tumorzellen. Bekanntlich finden sich bei verschiedenen Tumoren große Unterschiede in der Metastasierung, so daß jeder Tumor seine bestimmte Metastasen-Geographie besitzt, wie *Paget* sich ausdrückt.

3. Die verhältnismäßig geringe Störung des Allgemeinzustandes bei diffuser Carcinom-Metastasierung ist eine Erscheinung, die gerade beim Mamma-Carcinom häufiger beobachtet wird. Typische Tumorkachexie fehlt in der Mehrzahl der Fälle. *Bryant* fand in einer größeren Reihe von schweren Fällen eine Kachexie nur bei 15%. *Williams* wies darauf hin, daß keine eindeutige Beziehung zwischen Größe und Ausbreitung des Carcinoms und Grad der Kachexie besteht, da Kachexie bei kleinen Tumoren bestehen, bei ausgedehnten Drüsenmetastasen aber fehlen könne. Es wurde auch trotz Ausbreitung des Carcinoms eine Zunahme des Körpergewichtes beobachtet (*Gruber, Dietrich* und *Frangenheim*). Bei *Gruber* sowie auch in einem Falle von *Wohlwill* fand sich als Grund eine Metastasierung in die Hypophyse (hypophysäre Fettsucht). Infolge Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge durch infolge von Knochenmetastasen eintretende Anaemie (anoxämische Fettsucht: *Mathias)* sowie durch gerade eintretendes (*Dietrich* und *Frangenheim*) oder schon vorher aufgetretenes Klimakterium wurde die Gewichtszunahme zu erklären versucht. Bei jungen Frauen wäre noch an die Möglichkeit zu denken, daß die auffällige Adipositas durch die relativ häufige metastatische Beteiligung der Ovarien zu erklären wäre (genitale Fettsucht: *Wohlwill*).

Um eine eigentliche „Fettsucht" hat es sich aber in unserem Falle nicht gehandelt. Die Patientin erschien beim Eintritt in unsere Beobachtung im Allgemeinzustand etwas herabgesetzt, während sie nach der Gewichtszunahme von über 7 kg immer noch eher als hager anzusprechen war (ihrem Konstitutionstyp entsprechend). Zwar fiel das Klimakterium in die Anfangszeit der Erkrankung, aber sowohl die langsame, unmerkliche Gewichtszunahme wie das spätere langsame, aber stetige Absinken des Gewichtes lassen eine innersekretorische Bedingtheit der Gewichtszunahme unwahrscheinlich erscheinen. Eine eigentliche Anaemie bestand bei der Patientin ebenfalls nicht trotz der sehr starken Knochenmetastasierung. Der Haemoglobinspiegel blieb während der Dauer der Erkrankung nach den vorliegenden Krankengeschichten im wesentlichen unberührt. Die eigentliche

Todesursache der Patientin war eine abscedierende lobäre Pneumonie, die zum Pleuraempyem geführt hatte, ein Zustand, der klinisch fälschlicherweise als metastatischer Prozeß aufgefaßt wurde, also eine Erkrankung, die auch ohne Bestehen eines Carcinoms zum Tode führen kann.

4. Über die Strahlenbehandlung von Knochenmetastasen besteht eine ausgedehnte Literatur. Die Indikation zur Röntgenbehandlung von Knochenmetastasen ist eine symptomatische und kann aus zweierlei Gründen gegeben sein,

1. wegen der meist bestehenden äußerst starken Schmerzen,
2. wegen einer durch das Carcinom verursachten Entkalkung der Knochen, die in einer Zerstörung normalen Knochengewebes durch sog. osteoklastische Metastasen bedingt ist und der Bewegungsbehinderung, welche der seiner Stützfunktion beraubte Knochen verursacht.

Die Beeinflussung der Schmerzen bei bestehenden Knochenmetastasen durch die Röntgenbestrahlung, auf die in unserem Falle schon wiederholt hingewiesen wurde, ist geradezu frappant. Sie ist unbedingt das Mittel der Wahl, wenn man nicht zu immer steigenden Dosen Morphin greifen will, womit auch immer nur für kurze Zeit eine Linderung zu erreichen ist. Die durch die Röntgenbestrahlung erreichte Besserung ist in den meisten Fällen lange anhaltend.

Die Wirkung der Röntgenbestrahlung auf osteoklastische Knochenmetastasen ist ebenfalls wiederholt beschrieben. Gerade beim Mamma-Carcinom, bei dem, wie schon gesagt, der Allgemeinzustand längere Zeit bei bestehenden Metastasen unberührt bleiben kann, gelingt es allein durch die Röntgenbestrahlung, den Patientinnen die Arbeitsfähigkeit zu erhalten bzw. wiederzugeben.

Malldolesi berichtet über 19 Fälle von röntgenbestrahlten Knochenmetastasen. In 2 Fällen erreichte er eine völlige „Wiederherstellung der anatomischen Verhältnisse". Auch *Pickhan* kann über ähnliche gute Erfolge berichten. Er weist auch auf lang anhaltende Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit hin.

Wir können uns nach unseren Erfahrungen diesen Ausführungen anschließen, wenn wir auch nicht so unbedingt an eine eigentliche Heilung der Knochenmetastasen, d. h. eine völlige Vernichtung sämtlicher Tumorzellen durch Röntgenbestrahlung der Knochenmetastasen glauben können. Daß eine derartige Heilung zu einer weitgehenden Wiederherstellung der anatomischen Verhältnisse aber auch nicht nötig ist, zeigt gerade unser Fall, bei dem es gelang, durch Röntgenstrahlendosen, die wohl sicher nicht zur Vernichtung sämtlicher Tumorzellen führen konnten, außer einer Schmerzfreiheit eine weitgehende „Remineralisation" zu erreichen. Man kann sich nach den vorliegenden Röntgenbildern gut vorstellen, daß durch Kalkanlagerung an den durch das Carcinom entkalkten Stellen die Tragfähigkeit des Knochens wieder gesteigert wurde. In diesem Zusammenhang ist eine Arbeit von *Weber* und *Brandt* sehr interessant, die über spontane

Rückbildung carcinomatöser Knochenmetastasen berichteten. Auch in ihrem Falle ist es nicht zu einer eigentlichen Heilung gekommen, sondern nur zur Wiederanlagerung von Kalk bei bestehendem Carcinom, wie die Sektion später ergab.

Wenn wir rückblickend das ganze Krankheitsbild noch einmal übersehen, so fällt uns vor allem neben dem langsamen Ablauf der Erkrankung auch die gute therapeutische Beeinflußbarkeit der Krankheitserscheinungen auf.

Wegen der Lokalisation der Metastasen, die in großen Intervallen an weit voneinander entfernten und teilweise recht ungewöhnlichen Körperteilen auftraten, muß man annehmen, daß die Proliferation der Tumorzellen und ihr Eindringen in die Blutbahn verhältnismäßig stark war.

Wenn wir uns nun abschließend fragen, warum es trotzdem zu diesem so langsam ablaufenden, fast „benignen" Krankheitsbild kam, so haben wir dazu folgendes zu überlegen:

1. Man muß in unserem Falle wohl als sicher annehmen, daß nur ein kleiner Teil der ausgesäten Metastasen tatsächlich „angegangen" ist; anders ist das zeitliche und örtliche Auftreten der Metastasen nicht zu verstehen. Demnach standen dem Körper entweder Abwehrkräfte zur Verfügung, die über dem Durchschnitt lagen, oder die Carcinomzellen waren von sich aus nicht sehr vital. Jedenfalls können wir sagen, wenn wir das schon eingangs erwähnte Verhältnis der Widerstandskraft des Körpers und der Stärke der Erkrankung betrachten, daß das Verhältnis in unserem Falle gegen die Norm zugunsten der ersteren verschoben war.

2. Diesem klinisch verhältnismäßig „benignen" Verlauf ging parallel eine gute therapeutische Beeinflußbarkeit der Krankheitserscheinungen. Die Knochenmetastasen konnten mit kleinen Röntgenstrahlendosen lange beherrscht werden, vor allem die bestehenden Schmerzen lange günstig beeinflußt werden. Die an der äußeren Bedeckung aufgetretenen Metastasen konnten mit dem Messer und vor allem auch mit Strahlen immer entfernt werden, ohne daß es zu einem lokalen Recidivieren kam.

SCHRIFTTUM.

Bade u. *Baden:* Beitrag zur postoperativen Bestrahlung des Mammacarcinoms. Strahlentherap., Bd. 60.

Borst: Lehrb. d. path. Anat. v. Aschoff.

— Die Lehre v. d. Geschwülsten.

— Die Geschwülste. Wiesbaden 1902.

Bryant: zitiert nach Schultz-Brauns.

Diffring: Ein Beitrag zur Carcinose des Knochensystems nach Mammacarcinom. Diss. Halle 1927.

Goldmann: Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. Beitr. klin. Chir.

Gruber, Dietrich, Frangenheim: zitiert nach Schultz-Brauns.

Handley: The dissimination of Mammary carcinoma. Lancet 1905/I.

Hummel: Zur Frage der Festigung von Spontanfrakturen bei Carcinommetastasen im Knochen. Fortschr. Rö. 50/360.

Lee, B. J.: Cancer of the breast and his treatment. London John Muray 1922.

Malchartzeck: Über Carcinommetastasen im Knochensystem. Diss. Rostock 1934.

Mathias: zitiert nach Schultz-Brauns.

Melldolesi: Radiol. med. 1931/18.

Paget: zitiert nach Schultz-Brauns im Hdb. d. spez. path. Anatomie u. Hist.

Pickhan: Röntgenbestrahlung der Knochenmetastasen. Dtsch. med. Wchschr. 1934/I.

Roth: Die Strahlenbehandlung der Carcinom-Knochenmetastasen. Diss. Freiburg 1933.

Simon: Recidive und Metastasen nach Krebsoperationen. Monatsschr. f. Krebsbekämpfung, Jahrg. 6, Heft 1.

Schultz-Brauns: Die Geschwülste der Brustdrüse. Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist.

Touraine, Renault, Green: Lymph- u. Hautmetastasen 17 Jahre nach Mammaamputation wegen Krebs. Presse med. 1934/10 911.

Walter, H. E.: Untersuchungen über Krebsmetastasen. Zeitschr. für Krebsforschung 46/313.

Weber u. *Brandt:* Über spontane Rückbildung carcinomat. Knochenmetastasen. Fortschr. Rö. 52/511.

Williams: zitiert nach Schultz-Brauns.

LEBENSLAUF.

Geboren wurde ich in Herne in Westf. am 20. Mai 1908 als Sohn des Apothekers Gregor Vater und dessen Frau Gertrud, geb. von Zuccalmaglio. Nach drei Jahren Volksschule trat ich 1917 in das Humanistische Gymnasium in Herne ein, das ich 1926 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich widmete mich dann dem Studium der Medizin. Die ersten drei Semester studierte ich in Freiburg i. Br. Im Anschluß an das 4. Semester, das ich in Bonn a. Rh. studierte, bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Von den nachfolgenden sechs Semestern des klinischen Studiums studierte ich zwei in Freiburg und vier in München. In München bestand ich im Anschluß an mein 10. Semester das medizinische Staatsexamen mit der Note „gut". Von meinem Medizinalpraktikantenjahr absolvierte ich fünf Monate in München an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik und sieben Monate in Hamburg an der Universitäts-Frauenklinik. Im Anschluß an meine Approbation arbeitete ich zunächst als hospitierender Arzt ein halbes Jahr im Pathologisch-Anatomischen Institut in Hamburg-Eppendorf. Von hier kam ich als Volontär, später als Assistent auf die I. Chirurgische Abteilung des Allg. Krankenhauses St. Georg. Von Juni bis September 1934 fuhr ich als Schiffsarzt nach Niederländisch-Indien. Von Oktober 1934 an arbeitete ich zunächst als Volontär, einige Monate später als Assistent am Allgemeinen Strahleninstitut des Krankenhauses St. Georg-Hamburg (Prof. Dr. Holthusen). An diesem Institut habe ich meine fachärztliche Ausbildung für die gesamte Radiologie im Oktober 1937 abgeschlossen. Darüber hinaus bin ich bis heute weiter als Assistent hier tätig.

Heinrich Vater.

Hamburg, den 15. Oktober 1938.